

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526061

(P2005-526061A)

(43) 公表日 平成17年9月2日 (2005.9.2)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

A61K 9/24

F 1

A61K 9/24

テーマコード (参考)

4C076

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2003-574169 (P2003-574169)  
 (86) (22) 出願日 平成15年3月12日 (2003.3.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年11月12日 (2004.11.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/002537  
 (87) 国際公開番号 W02003/075894  
 (87) 国際公開日 平成15年9月18日 (2003.9.18)  
 (31) 優先権主張番号 M12002A000515  
 (32) 優先日 平成14年3月12日 (2002.3.12)  
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

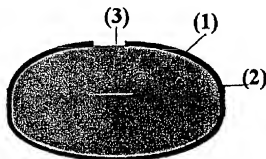
(71) 出願人 504346282  
 ジャゴテック アーゲー  
 スイス国 ムッテン エプティンゲルシュ  
 トラッセ 51  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一  
 コンチ ウバルド  
 (72) 発明者  
 イタリア国 ブスト アルスィジョ 6  
 ビア トレビグリオ  
 (72) 発明者  
 マギー ローレッタ  
 イタリア国 パビーア 3 ビア フォル  
 ベルティ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分の放出を制御するためのシステム

## (57) 【要約】

予め決定された速度および時間で媒体化された一つ以上の活性物質を放出するために、新しい放出システムが開示される。システムは、水性溶液に非透過性、および、不溶性のポリマー材料のフィルムでコートされた剤形により構成され、コーティングフィルム上に、適切なパワーおよび強度のレーザービームの使用により、幾何学的に正確なサイズおよび形状の一つ以上の穴が形成され、そのような方法により、治療システムに含まれる活性成分が、望ましい速度および時間で錠剤表面の非コート領域からのみ放出される。そのようなシステムを製造する技術もまた開示される。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

水性溶液に不溶性および不透過性の、ポリマー材料のフィルムコーティングにより完全にコートされた活性成分を含む核を含むことにより特徴づけられ、望ましい活性成分の放出の速度および進行の機能として予め決定された寸法および形状の面積を決める一つ以上の切り込みが作られ、該放出は、治療システムが水性溶液に接触するときに取り除かれる切り込みにより範囲が定められるコーティングフィルムの表面を強調する核のエリアから発生するものである、錠剤の形態における一つ以上の活性成分の経口投与のための治療システム。

## 【請求項2】

核が、活性成分の放出を調節することができる一つ以上のポリマー物質を含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項3】

ポリマー物質が、核の重量の1%~90%の間で構成される、請求項2記載の治療システム。

## 【請求項4】

ポリマー物質が、核の重量の5%~50%の間の構成される、請求項2記載の治療システム。

## 【請求項5】

核が、一つ以上の抗凝集物質、および/または、超抗凝集物質をさらに含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項6】

核が、一つ以上の発泡性混合物をさらに含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項7】

核が、親水性希釈剤、および/または、湿潤剤をさらに含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項8】

核が、疎水性希釈剤をさらに含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項9】

核が、結合剤、潤滑剤、緩衝剤、抗粘着剤、滑沢剤、および、可塑剤から選択される一つ以上の物質をさらに含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項10】

不溶性コーティングフィルムが、一つ以上の可塑性物質を含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項11】

不溶性コーティングフィルムが、錠剤の重量の0.2%~30%で構成される、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項12】

不溶性コーティングフィルムが、錠剤の重量の2%~25%で構成される、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項13】

切り込みが、コーティングフィルムの表面全体の2%~80%の間で構成される寸法の面積を定義する、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項14】

切り込みが、コーティングフィルムの表面全体の5%~70%の間で構成される寸法の面積を定義する、請求項13記載の治療システム。

## 【請求項15】

不溶性コーティングフィルムに、胃耐性、および、腸溶性のポリマーコーティングの第二のフィルムが適用される、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項16】

コーティングフィルムの切り込みが、レーザーで形成されることにより特徴づけられる、請求項1記載の治療システムの製造プロセス。

10

20

30

40

50

## 【請求項17】

コーティングフィルムの切り込みが、20Wのパワーを有するCO<sub>2</sub>レーザー装置で形成されるものである、請求項16記載のプロセス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 技術の開示

作用の特定の部位における活性物質の放出、および、速度のプログラム可能な「プリアン」、および、適切なインビトロ対照試験により予め決定された時間間隔において、そのような活性物質を放出する可能性は、確かに、薬学技術における開発の主要な分野の一つを構成する。この種の研究は、実際、薬物の制御された放出を含む、ダイエットサプリメント、および、抗寄生虫薬剤の多くの適用分野において、長期化された肥料、除草剤、殺虫剤、カタツムリ／ナメクジの駆除剤の放出、および／または、農業および獣医の分野における特定のカルチャーに特異的な保護薬剤のために実施されてきたし、また、実施され続けている。しかし確かに、当技術分野で最も画期的な研究分野は、ヒトの使用のための分野である。

## 【背景技術】

## 【0002】

とても高いリスクでとても高価な投資により特徴づけられる新しい活性分子（新しい化学的実在物）の常に困難な研究は、とりわけ最近10年において、制御されプログラム可能な速度で、知られている活性物質の放出のために新しいシステムおよびデバイスを研究および開発するように製薬産業を導いた。このアプローチは、時々、治療上の効果の驚くべき改善を得ることを許す。

## 【0003】

加えて、これらの新しいドラッグデリバリーシステムおよびデバイスは、患者によって特によく受け入れられ、とりわけ慢性疾患の治療のために、1日あたりの1回投与に減少させる投与を伴う薬物を用いる患者にとって、標的治療に投与スキームの簡素化、および、顕著な利益を許し、こうして、とりわけ高齢者の場合には、対象の適合性を顕著に増加させる。

## 【0004】

剤形(pharmaceutical form)、および／または、制御された放出システムの基本的な画期的な局面の一つは、また、作用の特定の部位において薬物（または活性物質）の放出を標的にし、適切なインビトロ対照試験によりプログラム可能な速度で、そのような活性物質を開放させる可能性である。

## 【0005】

実際、最も開発された分野の一つは、プログラムされた時間間隔の間に一定の速度で活性物質を放出することができる剤形および治療システムの分野である。インビボの放出の速度を制御することができるシステムにおける活性成分の媒体化(vehicleicise)は、延長された時間のための治療濃度率内の一定の血しょう濃度を維持し、こうして、慣用の（速い放出の）剤形の繰り返される投与に関連する血しょうレベルの変動を避け、副作用や望ましくない兆候を抑制するするような、治療上の利点をもたらす。

## 【0006】

経口投与のための剤形の中で、薬物の修飾された放出（制御された、および、遅れた）の分野において解決する最も困難な問題は、水性環境において高い溶解性を有する活性成分または活性物質の放出の制御に代表される。

## 【0007】

薬学の分野において、活性成分を、ゼロオーダーの速度、即ち、その時間において一定の速度で、および、プログラムされた期間に、放出することができる剤形の調製を開示する多くの特許があった。

## 【0008】

10

20

30

40

50

特に、治療の分野で知られている、および、用いられる多くの態様は、薬剤、および、調節された形態（即ち、遅い形態）において、活性成分を放出しうる適切なポリマーの賦形剤を含む親水性マトリックスにより、最も簡単な態様において、構成される。そのようなマトリックスシステムにおいて、活性成分はポリマーマトリックスに分散され、活性成分の放出のメカニズムは、マトリックス成分の物理-化学的な特徴に依存する。

【0009】

そのようなマトリックスシステムは、以下に細分される：

- 不活性なマトリックス
- 親水性のゲル化可能なマトリックス
- 親水性の浸食性マトリックス

10

【0010】

一般的な観点から、ポリマーマトリックスからの薬物の放出の速度は、フィックの第一法則により記載される。

$$DM = A D K \Delta C$$

$$dt \quad h$$

ここで、

$DM/dt$ =単位時間あたりに放出される薬物の総量

$A$ =放出のために利用可能な面積

20

$D$ =拡散係数

$K$ =薬物の分配係数

$\Delta C=(C-C_s)$  交差する層の2つの先端の間の濃度勾配

$h$ =交差する層の厚さ

【0011】

薬学の分野では、圧縮により製造されたゲル化可能な、および／または、浸食性の親水性マトリックスは、生産の単純性および低いコストにより、最も広く使われる、経口投与のための修飾された放出システムである。しかし、いくつかの欠点があり、特に、媒体化された活性成分の放出は、一定の速度で生じないが、時間の経過とともに変化しうる。即ち、マトリックスが水性流体または生物学的な液体に接触するとき、放出速度は顕著に高く、システムが最後のステージで終了する場合、放出が過度に低くなるときまで、次第に減少する。

30

【0012】

次の投与では、これらのシステムから、血しょうの薬物レベルが、その間、むしろ高いが、一定ではない回数で得られうる。速い吸収と、これらのシステムが阻害する、同じ望ましくない副作用の可能なリスクを刺激して、この放出メカニズムは、最初のステージにおける「爆発的效果(burst effect)」を生じうる。この現象は、剤形の本質的特徴、および、プロセスのはじめにとっても広く、時間の経過とともに次第に減少する、放出するために曝露された錠剤の表面積に直接関係している。

【0013】

40

L.F.PrescottおよびW.S.Nimmo "Novel drug delivery and its therapeutic applications" J.Wiley - New York 1983 および S.Dumitriu "Polysaccharides in medicinal applications" M.Dekker - New York 1996 のような文献に十分に開示される、このような剤形の多くの例がある。

【0014】

薬剤の適用は、経口、経皮、膈、目などの、異なる投与ルートのために適した投与形態に言及される。薬物の経口投与の重要性および広い範囲での使用のために、非常に多数の、多様化された態様は、胃腸ルートを目的とするものである。

【0015】

活性物質の修飾された放出へのもっとも単純で容易なアプローチを構成するマトリックス

50

スシステムに加えて、技術的な研究は、より複合的で複雑なシステムを開発した。これらの中で、引用の価値のあるものは、米国特許第4,160,020号に開示されるOROSシステムである。これは、水の通過を許すが、その中に溶解された活性成分の通過は許さない浸透性膜のように作用する硬直した半透過性フィルムでコートされ、浸透性試薬に分散された薬物を含む核により構成されたシステムを扱う。小さな目盛り付きホール (calibrated hole) がコーティング上に作られる。システムが水性の液体または生物学的な流体に浸されると、活性物質、または好ましくは、活性物質の濃縮された溶液が目盛り付きホールから出てくるように押す圧力 (浸透性) を生じるシステム内に水が引かれる。システムが平衡に達したとき、放出速度は一定である。

【0016】

上述のシステムは、しかし、とりわけ、難溶性の分子の場合には、容易には理解されない。例えば、90mgのネフェジピン (難溶性の薬物) を媒体化するために適した浸透性のシステムは、投与が容易でなく、患者への適合性を満たさない、直径13mmより大きな錠剤によって構成される、約1300mgの浸透性のシステムを要求するであろう。

【発明の開示】

【0017】

発明の要約

私たちは、一定の速度で、適切なインビボテストにより予め決定された特定の時間の経過とともに、活性成分または生物学的に活性な物質の一つ以上を放出することができる経口投与のための新しい剤形を、このたび、意外にも見いだし、このことによって当技術分野で既知のシステムについての上述の欠点、および特にOROSシステムの不便性が克服される。

【0018】

本治療システムの形態学的な、および、機能的な特徴は、続く詳細な説明において示されるであろう。

【0019】

発明の詳細な説明

図1および2に代表されるような、本発明の放出システムは、水への不溶解性、および、非透過性のポリマー材料のフィルムでコートされた核を含む薬学的な錠剤により構成され、コーティングは、正確にプログラム可能な定義された寸法、および、幾何学的な形状を有する面積の範囲を定める一つ以上の切り込みから作られるように特徴づけられる。水または生物学的な流体と接触させることにおいて、切り込み中のコーティングフィルムの部分は取り外され、治療システムに含まれる活性成分は、カバーされないままの錠剤の表面のその部分を通して放出される。

【0020】

切り込みは、好ましくは、レーザービームで作られる。

【0021】

本発明の治療システムは、最近の製造技術により製造され、したがって、そのシステムは、特に、レーザービームの使用によるコーティングにおける切り込みのシステムに関する限り、工業レベルにスケールされる。

【0022】

核は、活性物質や他の成分に加えて、賦形剤、および、異なる溶解性、異なる親水性、水和、浸食、および/または、ゲル化の異なる速度を有するポリマー材料から構成される。

【0023】

通常は、そのようなタイプの錠剤は、修飾された放出とともにポリマーマトリックスとして示され、好ましくは、生物学的に活性な物質の経口投与のためにデザインされる。

【0024】

本発明による錠剤の製剤は、異なる割合の親水性、および/または、親油性のポリマー材料を含み、適切なインビボテストによる予めプログラム可能な動力学にしたがって、錠

10

20

30

40

50

剤の構造の機能として、活性物質の放出が生じるという特徴を有する。

#### 【0025】

この錠剤の特徴の一つは、核の調製において、活性成分の他に、活性成分の放出を修飾する（遅くする、および／または、速くする）ことが可能なポリマー物質も、用いられるという事実にある。

#### 【0026】

活性成分として、非ステロイド抗炎症剤(NSAID)（たとえばジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジフルニサル、ピロキシカム、ナプロキセン、フルビプロフェン、トルメチンナトリウムなど）、もしくはステロイド抗炎症剤、または、睡眠誘発および精神安定を含む物質（たとえば、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルザepam、オキサゼパム、クロジアゼポキシド、メダゼパム、ロラゼパムなど）、または、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはカルシウムアンタゴニストのような高血圧の制御のための活性成分（たとえば、エナラプリル、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニカルジピンもしくはジルチアゼム、プロパノロール、アテノロール、ベンドロロール、プラゾシン、ラミプリル、スピラプリル、スピロラクトン、メチプラノロール、モルシドミン、モキシソニジン、ナドロール、ナドキシソロール、レボドパ、メトプロロール、チモロールなど）、または、抗ヒスタミンおよび／または抗ぜんそく薬（たとえば、エフェドリン、テルフェナジン、テオフィリン、クロルフェニラミンなど）または、ベータラクタム抗生物質の単独使用もしくは併用、および、その誘導体（たとえば、アンピシリン、アモキシシリン、セフラジン、それらの塩または誘導体など）、および、特に、ベータラクタマーゼ阻害剤（たとえばクラバン酸など）との併用で用いられる。

#### 【0027】

ポリマーマトリックスの内部は媒体化せられる。心臓血管系に対して活性な医薬、抗不整脈剤、強心剤、血管拡張剤、抗高血圧剤、中枢もしくは末梢作用の抗アドレナリン物質、または、平滑細動脈筋肉組織に作用する物質、レニン-アンジオテンシンシステムに作用する物質、抗高血圧剤と利尿剤の併用、アルツハイマーおよびパーキンソン病の治療のための抗パーキンソン薬のような、慢性疾患の治療のための活性物質。

#### 【0028】

錠剤（核）の調製は、 $1000\text{Kg}/\text{cm}^2 \sim 5000\text{Kg}/\text{cm}^2$ の間の圧力で操作されて、顆粒剤の粉末の混合物の通常の圧縮技術により実施せられる。

#### 【0029】

マトリックス（または核）の調製において使用可能なポリマー物質は、例えば、分子量2,000~4,000,000のポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2,000~4,000,000のカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチラミン、メトアクリル-ジビニルベンゼンカルシウムコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシプロピルセルロース、分子量100~10,000,000のポリオキシエチレン(PEO)、分子量10,000~1,000,000のポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、カラギーナン、ガラクトマンナン、ゲラン、キサンタン、アルギニン酸および誘導体、ポリ無水物、ポリアミノ酸、ポリ-（メチルビニルエーテル/無水マレイン酸）カルボキシメチルセルロースおよび誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、および、一般的なセルロース誘導体、アミド、スターチ誘導体、アルファシクロデキストリン、ベータシクロデキストリン、ガンマシクロデキストリン、およびデキストリン誘導体、ならびに上記で引用されたコポリマーである。

#### 【0030】

このポリマー物質は、1%~90%、好ましくは、5%~50%のマトリックス（または核）の分量から構成される。

#### 【0031】

引用された全てのポリマーは、異なる物理-化学的特性、および、異なる溶解性およびゲル化特性によって特徴づけられ、薬学的に許容される異なる形態において商業的に入手可能である。

10

20

30

40

50

## 【0032】

特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する限りでは、異なる分子量（1,000から4,000,000まで）および異なる置換度を有する、このポリマーの様々なタイプが用いられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースのタイプは異なる特徴を有し、粘土またはポリマー鎖の置換度（D.S.）にしたがって、一般に浸食性でゲル化可能である。

## 【0033】

薬学の分野で一般に用いられ、当業者に周知の分解物、および／または、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、アミドグリコレートナトリウム、およびミクロクリスタリンセルロースのような超分解物のような、固まりの分解を容易にする核内の物質もまた有用である。

## 【0034】

活性物質の放出を好ましくするために、当業者に知られた、薬学的に許容される発泡性の混合物も用いられる。

## 【0035】

新しい態様の基本的な特徴は、前に引用された親水性ポリマーに加えて、調剤において、親油性、および／または、両親媒性の物質の有用性を見いだすことができるという事実によって構成され、親油性部分は、水素化植物油の形態において、親油性部分は非飽和、または、飽和の脂肪酸によって代表されるのに対し、親水性部分はポリアルコールによって代表される。

## 【0036】

脂肪鎖を有する親水性部分の集合は、PEG分子、または、グリセロール、または、他のポリオールによる水素化植物油のエステル化、または、部分的アルコール化により得られる。この方法により、親水性-疎水性バランス（HLB）値の決定により評価される異なる親水性度を有する化合物を得る。HLB値が1と2の間のトリグリセリド、HLB値が2~3の間のジグリセリド、HLB値が3~4の間のモノグリセリド、HLB値が6~15の間のPEGジエステル、HLB値が10~17の間のPEGモノエステル、HLB値が1~2の間のトリグリセリドが利用可能である。実際、HLB値が高いほど、親水性の特性は大きく、明らかに、親油性の特性が低い。

## 【0037】

最終的に、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、キシリトール、タルク、ステアリン酸、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状シリカ、および、グリセリルモノステアリン酸、水素化カスターオイル、ワックス、モノ-置換グリセライド、ジ-置換グリセライド、トリ-置換グリセライド、グリセリルパルミトイルステアリン酸、グルセリルベヘネート、セチルアルコールのようなその他のものような、薬剤において一般的に用いられる賦形剤は、この核において用いられる。

## 【0038】

水、および／または、水性流体の核への浸透を好ましくすることが望まれるとき、マンニトール、ラクトース、様々な起源のスターチ、ソルビトール、キシリトール、湿潤剤、および／または、かたまりへの水の浸透を好ましくする試薬のような、親水性の希釈剤が添加される。

## 【0039】

それに代えて、水および／または水性流体の核への浸透を遅くすることが望まれるとき、グリセロールモノステアリン酸、水素化カスターオイル、ワックス、および、モノ-置換グリセライド、ジ-置換グリセライド、およびトリ-置換グリセライドのような、疎水性の希釈剤が添加される。

## 【0040】

加えて、希釈剤、結合剤、潤滑剤、緩衝剤、抗粘着剤、流動促進剤、可塑剤、および、層に好ましい特性を伝えることが可能な他の物質は、以下に報告される実施例においてよく説明されるように、核において用いられる。

## 【0041】

10

20

30

40

50

本発明に記載の新しい放出システムの核を構成する錠剤は、コートされた表面からの活性成分の放出を妨げる、適切な不透過性、および、不溶性コーティングにより、コーティングパンにおけるフィルムコーティング、または、他の工業的に適用可能な手法により、完全にコートされる。

【0042】

錠剤のコーティングのために、アクリレート、メタアクリレート、および、エチルセルロースのような、水に不溶性のポリマー材料が用いられる。

【0043】

フィルム方法は、当業者に知られるプロセスにしたがって、コーティングパン、または、穴のあいた容器、または流動性ベッドにおける伝統的な方法により実施される。

10

【0044】

コーティング溶液、または、懸濁液の組成物において、錠剤の表面全体において統一的に適用される同種のコーティングを得るために、トリエチルクエン酸、エチルフタレート、ブチルフタレート、ジエチルセバカート、プロピレングリコール、異なる分子量のポリオキシエチルエネグリコール、カスターオイルのような可塑性の物質が用いられる。

【0045】

加えて、カラー試薬、および／またはコーティングの特性にしたがって不透明度を変化する物質もまた用いられる。

【0046】

レーザービームによる切り込み操作の前に、コーティングは、錠剤重量の0.2%~30%、好ましくは、2%~25%で構成される。

20

【0047】

前もって決められた幾何学的形状、および、正確に制御された寸法を有する面積の範囲を定める1つ以上の切り込みが、コーティング上のみに作られる。切り込みは、錠剤のコーティング上の任意の部分に、好ましくは、表面に作られ、コーティングの表面全体の2%~80%、好ましくは、5%~70%の範囲の寸法を有する。

【0048】

コーティングは、予め決められた幾何学的な形状（最も単純な場合、円）の、非常に正確に決められた面積の、正確な切り込みを形成するレーザービームの使用により除かれるので、錠剤の重要なセクションを接触することなくコーティングがカットされる。レーザービームによるコーティングへの切り込みは、錠剤の片面または両面において実施され、望ましい早さ、および、予め決定された時間間隔で、溶解の手段との相互作用により、活性物質を放出することができる、フリーな表面積を得るために、一つ以上の切り込みを形成する。

30

【0049】

コーティングの切り込みは、溶解流体を浸透させる。水、または、生物学的な流体との接触は、切り込みの中のフィルム部分の結果的な上昇で、マトリックスシステムの成分の浸透の開始、および／または遅いゲル化の開始を決定し、コーティングは、核の表面の曝露、および、従って、溶解の手段と活性物質を含む核の間の十分な相互作用を引き離し、刺激する。

40

【0050】

したがって、本発明の新規な開放制御システムは、溶解の手段との相互作用により錠剤に含まれる活性成分の放出は、コーティングに作られたホールのみによって、浸透圧でなく、曝露された表面の面積に依存する速度で引き起こされる、と特徴付けられる。

【0051】

より正確には、薬物の投与量は、水、または、生物学的な流体と接触する、曝露された表面の面積に依存する速度で、コーティングにおいて作られたホールを通してのみ放出され、したがって、ホールが円形の場合、ホールの直径に依存する。

【0052】

本発明の他の態様にしたがって、前述のように、不溶性のコーティング上の一つ以上の

50



切り込みを有するフィルム化された錠剤上に、アクリルコポリマー、メタアクリルコポリマー、セルロース アセト-フタレート、セルロース アセト-プロピオネート、セルロース トリメリテート、ならびに、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸のような、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの、他の天然の、合成の、または、半合成の誘導体における実施例に基づいて、第二の胃-耐性、および腸溶性ポリマーコーティングが適用される。

#### 【0053】

このことは、胃の環境においては、システム内で媒体化された活性物質は放出されず、腸溶性コーティングが溶解するとき、システムは腸のレベルでのみ活性化されるため、放出開始をさらに制御させる。媒体化された活性成分の放出は、コーティングの溶解に続いてのみ開始し、不透過性のポリマー材料のコーティングにおいて作られたホールを通してのみ発生する。

#### 【0054】

錠剤のこの形状は、腸のレベルでのみ活性物質が放出されることを許し、結腸、または、直腸のレベルでの放出のために、腸溶性の領域の末端部分まで薬物の放出を得るために用いられる。

#### 【0055】

本発明の更なる目的は、現在の治療システムの調製のための手順である。そのような手順は、当業者に知られた伝統的な技術によるコートされた錠剤の調製であり、レーザービームの使用による錠剤のコーティングの切り込みに続く。

#### 【0056】

特に、フィルム化された錠剤は、水平の平面上に設置され、錠剤の一面はレーザービームへの曝露により切り込まれる。レーザービームの曝露の時間は、コーティングの厚さとレーザー機器のパワーに依存する。例えば、20Wのパワーのレーザー機器が用いられる場合、100ミリ秒の曝露が100 $\mu$ mの厚さを有するコーティングを切断するために必要である。

#### 【0057】

本発明の放出システムは、プログラムされた方法において媒体化された活性成分の放出の利点を有し、従って、伝統的な遅延した放出の形態の観点から、薬物の投薬の現象を避け、減少した薬物量を媒体化することが可能である。したがって、活性成分の制御された放出を有するこの放出システムは、特定の治療上の要求を満たす。

#### 【0058】

次の実施例において、この画期的な治療システムの形態学的な特徴および機能は、よりよく示される。特に、可溶性の活性成分を含むマトリックスシステムが提供される。そのマトリックスシステムは、当分野の当業者に既知の、第二の胃耐性および腸溶性コーティング（例えば、アクリルコポリマーおよびメタアクリルコポリマーに基づいて）が適用される、不溶性コーティング（例えば、エチルセルロースに基づいて）により、完全にコーティングされる。

#### 【0059】

実施例、および、前述の剤形において得られる結果は、この新しいシステムの概念的、および、機能的特徴をさらによく強調する。

#### 【0060】

実施例1: 活性成分としてジアゼパム120mgを含む(5000)錠剤シリーズの調製

##### 1.a- マトリックスの組成物

塩酸ジルチアゼム 120.0mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel(登録商標)E4M) 60.0mg

ラクトース(FU) 60.0mg

メチルセルロース (Methocel(登録商標)A4) 0.7mg

ステアリン酸マグネシウム(FU) 2.0mg

コロイド状シリカ(Siloyd)(登録商標)244) 1.0mg

10

20

30

40

50

合計 243.7mg

【0061】

ジルチアゼム、ラクトース、および、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標)E4M) の適切な量が、V型混合機において混合される。同種の混合物はメチルセルロースの水性溶液で湿潤化される。湿潤化された固まりは、25メッシュグリッドを通して、オーブンで一定の重さに乾燥される顆粒が得られ、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド状シリカが添加され、その後、V型混合機で15分間、混合される。

【0062】

こうして得られた顆粒は、次のポイント1.b.において報告されるように、錠剤の調製のために用いられる。

【0063】

#### 1.b- 錠剤の調製

上記で報告された手順、および、当業者に周知の手順にしたがって、得られた顆粒をロータリープレス (Piccola-Ronchi-Milan) の中に入れる (load)。

【0064】

直径10.0mmの円形の鋳型に適したプレス機は、活性成分を含む243.7mg (120mgのジアゼパムと同等) の錠剤が製造されるようにセットされる。

【0065】

#### 1.c- プロセスのフィルム化

##### コーティングの組成パーセント

アクリル酸およびメタアクリル酸のコポリマー

(Eudragit(登録商標)L30D ロームファーマ, D) 18.50%

タルク (C.Erba, Milan, I) 5.60%

トリエチルケエン酸 (C.Erba, Milan, I) 1.80%

水 74.10%

合計 100.00%

【0066】

フィルム化プロセスは、「エア-レス」システムを通して、トリエチルケエン酸が溶解するアクリル酸およびメタアクリル酸のコポリマー (Eudragit(登録商標)L30D) の30%水性分散液をスプレーする、速いコーティング (Manesty Accela-Cota) のためのコーティングパンを用いて実施される。

【0067】

当技術分野の全ての専門家に知られた技術にしたがって、約40-50℃の空気の導入温度で操作して、上記で報告されたポリマー材料の統一されたフィルムでコートされた錠剤が得られる。

【0068】

#### 1.d- コーティングの切り込み

ポイント1.cにおいて開示されるようにして得られたフィルム化された錠剤は、20Wのパワーを有するCO<sub>2</sub>レーザー機器により製造されたレーザー光のビームの下に、正確に一面を存在させるために、水平な平面上に設置される。

【0069】

錠剤の一面の表面 (コーティング) 上の中心に、コーティング上のみに5.0mmまたは7.0mmの直径を有する円形の切り込みが作られる。

【0070】

切り込みは、1秒に約数十万回で作られ、コーティングの厚さと同様な、約100μmの厚さをもたらす。

【0071】

#### 1.e- 溶解試験

実施例1.cおよび1.dの実施例において上記で開示された放出システムによって調製された、非コート化錠剤、および、円形のコーティングカットによる錠剤 (各々、5.0mmまた

10

20

30

40

50

は7.0mmの直径)は、それぞれ活性成分の放出の特徴を評価するため研究された。

【0072】

機器2、即ち、100r.p.m.で操作されるパドル(USPXX11)、および、このような溶解溶液としてのpH 1.0の塩酸11が用いられる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読みとりシステム(Beckman)を用いて、236nmでのUV吸光度定量法を続行する。溶解溶液との接触において、レーザーの切り込みによりもたらされた、コーティングのその部分は、錠剤のわずかな膨張により上昇し、こうして、直径5.0mm(約19.5mm<sup>2</sup>の面積に相当)または7.0mm(約38.5mm<sup>2</sup>の面積に相当)の核の円形表面を開放(free)にする。

【0073】

実施された試験結果を表1に報告する。

10

【0074】

【表1】

時間(分)	% 放出	% 放出	% 放出
	非コート化錠剤	ホール 19.5 mm <sup>2</sup>	ホール 38.5 mm <sup>2</sup>
30	19.6	0.7	1.9
60	32.8	2.4	4.0
120	48.7	4.7	8.7
240	74.2	9.1	19.8
360	91.0	12.6	27.2
480	100.7	16.2	34.5
720		20.1	50.9
960		28.7	64.3
1200		42.0	78.9

20

【0075】

表1から容易にわかるように、非フィルム化錠剤から活性成分が約7-8時間で、放出されることが明らかである。非フィルム化錠剤については、カットコーティングを有する錠剤は、制御された速度において、活性成分の放出を遅くする。特に、コーティングの中に作られるホールの面積の機能として、活性成分を異なる速度で放出させる。コーティングにおける7.0mmの円形ホール(38.5mm<sup>2</sup>と同等)を有するフィルム化された錠剤から、同等の組成で、5.0mmの円形ホール(19.5mm<sup>2</sup>と同等)を有するシステムよりもより速い速度で活性物質が放出される。

30

【0076】

この結果は、十分に本発明の目的に合う。非フィルム化錠剤によって、活性成分はより速く放出されるということが強調されるべきである。

40

【0077】

実施例2: 活性成分としてジルチアゼム120mgを含む5,000錠剤シリーズの調製

この調製において、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースが用いられるが、実施例1に見られる場合に対して、活性物質の異なる速度の放出を得ることを許す。

【0078】

2.a- マトリックスの組成:

塩酸ジルチアゼム	120.0mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel(登録商標)E50)		60.0mg
ラクトース(FU)	60.0mg	

50

ポリビニルピロリドン(Plasdone(登録商標)K30-I.S.P.)	8.0mg
ステアリン酸マグネシウム(FU)	1.0mg
コロイド状シリカ(Siloyd(登録商標)244)	0.5mg
合計	249.5mg

## 【0079】

ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel(登録商標)E50)を有するジリチアゼムの適当な量は、V型混合機で15分間、混合され、その後、ポリビニルピロリドンの含水アルコール溶液で湿潤化される。湿潤化された固まりは、35メッシュグリッドを通して、オープンで一定の重さに乾燥される顆粒が得られ、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド状シリカが添加され、その後、V型混合機で15分間、混合される。

## 【0080】

こうして得られた混合物は、次のポイント2.bで報告されるように、錠剤の調製のために用いられる。

## 【0081】

## 2.b- 錠剤の調製

周知の手順にしたがって、上記で開示されるようにして、得られた顆粒をロータリープレス(Piccola-Ronchi-Milan)に入れる。

## 【0082】

直径10.0mmの円形の鋳型に適したプレス機は、活性成分を含む249.5mg(120mgのジリチアゼムと同等)の錠剤が製造されるようにセットされる。

## 【0083】

## 2.c- フィルム化プロセス

## コーティングのパーセント組成

Surelease(登録商標)(Colorcon(登録商標)U.K)	70.00%
水	30.00%
合計	100.00%

## 【0084】

フィルム化プロセスは、「エア-レス」システムを通して、Surelease(登録商標)の70%水性分散剤をスプレーする、速いコーティング(Manesty Accela-Cota)のためのコーティングパンを用いて実施される。このフィルム化分散剤は商業的に入手可能であり、それは、エチルセルロースの水性分散剤であり、可塑剤としてジエチルセバケート、安定剤としてオレイン酸を含む。水性分散剤は、使用前に水で希釈される。

## 【0085】

## 2.d- コーティングの知られている部分の除去

実施例2.cにおいて上記のようにして得られたコートされた錠剤は、20Wのパワーを有するCO<sub>2</sub>レーザー機器により製造されたレーザー光のビームの下に、正確に一面を存在させるために、水平な平面上に設置される。

## 【0086】

錠剤の一面の表面の中心に、コーティング上のみに5.0mmまたは7.0mmの直径を有する円形の切り込みが作られる。

## 【0087】

切り込みは、1秒に約数十万回で実施され、コーティングの厚さと同等な、約100 $\mu$ mの厚さをもたらす。

## 【0088】

## 2.e- 溶解試験

実施例2.cおよび2.dにおいて記載される放出システムによって調製された、フィルム化されていない錠剤、および、コーティング上のみに5.0mmまたは7.0mmの直径の円形の切り込みを有するコーティングを有する錠剤は、それぞれ活性成分の放出特性を評価するために研究される。

## 【0089】

10

20

30

40

50

この目的において、機器2、即ち、100r.p.m.で操作されるパドル (USPXXII)、および、このような溶解溶液としてのpH 1.0の塩酸11が用いられる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読みとりシステム (Beckman) を用いて、236nmでのUV吸光度定量法を続て行う。溶解溶液との接触において、レーザーの切り込みによりもたらされた、コーティングのその部分は、錠剤のわずかな膨張により上昇し、こうして、各々、 $19.5\text{mm}^2$ または $38.5\text{mm}^2$ の核の表面を開放する。

【0090】

実施された試験結果を表2に報告する。

【0091】

【表2】

時間(分)	% 放出	% 放出	% 放出
	非コート化錠剤	ホール $19.5\text{mm}^2$	ホール $38.5\text{mm}^2$
15	19.5	0	0
30	39.4	1.2	3.5
60	72.5	3.8	12.7
90	93.1	8.1	22.8
120	100.8	12.6	32.5
180		23.3	50.7
240		38.7	68.4
300		59.5	88.2
360		80.5	95.6
420		93.8	96.0
480		97.8	98.8
540		98.3	
600		99.4	

【0092】

表2から容易に分かるように、非フィルム錠剤から、活性成分は約2時間で放出される。非コート錠剤に関しては、カットコーティングを有する錠剤は、制御された速度で活性成分の放出を遅くする。コーティングで作られた面積の機能として、活性成分を異なる速度で放出させうる。同等な組成において、コーティングの $7.0\text{mm}$  ( $38.5\text{mm}^2$ に同等)の円形ホールを有する錠剤から、活性成分は $5.0\text{mm}$ のホール ( $19.5\text{mm}^2$ に同等)を有するシステムに対してより速い速度で放出される。この結果は発明の目的に十分に合う。

【0093】

実施例3: 活性成分として、ジルチアゼム180mgを含む(5.000)錠剤シリーズの調製

3.a- マトリックスの組成:

塩酸ジルチアゼム	180.0mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel(登録商標)E50)		90.0mg
ラクトース(FU)	90.0mg	
ポリビニルピロリドン (Plasdone(登録商標)K30-I.S.P.)		12.0mg
タルク(FU)	4.0mh	
ステアリン酸マグネシウム(FU)	2.0mg	
コロイド状シリカ (Siloyd(登録商標)244)		0.5mg
合計	378.5mg	

10

20

30

40

50

## 【0094】

ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel(登録商標)E50)を有するジルチアゼムの適切な量は、V型混合機で15分間、混合される。同種の混合物が得られ、これは、ポリビニルピロリドンの含水アルコール溶液で湿潤化される。湿潤化された固まりは、25メッシュグリッドを通して、オープンで一定の重さに乾燥される顆粒が得られ、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド状シリカが添加され、その後、V型混合機で15分間、混合される。

## 【0095】

こうして得られた混合物は、次の実施例3.bで報告されるように、錠剤の調製のために用いられる。

## 【0096】

## 3.b- 錠剤の調製

上記で開示された手順、および、当技術分野の全ての専門家に周知のスキームにしたがって、得られた顆粒をロータリープレス (Piccola-Ronchi-Milan) に入れる。

## 【0097】

直径10.0mmの円形の鋳型を備えたプレス機は、活性成分を含む378.5mgの錠剤 (180mgのジルチアゼムと同等) を製造されるようにセットアップされる。

## 【0098】

## 3.c- フィルム化プロセス

コーティングのパーセント組成：

アクリル酸およびメタアクリル酸のコポリマー (Eudragit(登録商標)L30Dロームファーマ, D)	18.50%
タルク (C.Erba, Milan,I))	5.60%
トリエチルクエン酸 (C.Erba, Milan,I))	1.80%
水	74.10%
合計	100.00%

## 【0099】

フィルム化プロセスは、「エア-レス」システムを通して、トリエチルクエン酸が溶解するアクリル酸およびメタアクリル酸のコポリマー (Eudragit(登録商標)L30D) の30%水性分散液をスプレーする、速いコーティング (Manesty Accela-Cota) のためのコーティングパンを用いて実施される。

## 【0100】

当技術分野の全ての専門家に知られた技術にしたがって、約40-50℃の空気の導入温度で操作して、上記で報告されたポリマー材料の統一されたフィルムでコートされた錠剤が得られる。

## 【0101】

## 3.d- コーティングの切り込み

実施例3.cにおいて上記のようにして得られたコートされた錠剤は、20Wのパワーを有するCO<sub>2</sub>レーザー機器により製造されたレーザー光のビームの下に、正確に一面を存在させるために、水平な平面上に設置される。

## 【0102】

錠剤の一面の表面 (コーティング) の中心に、コーティング上のみ5.0mmまたは7.0mmの直径を有する円形の切り込みが作られる。

## 【0103】

切り込みは、1秒に約数十万回で実施され、コーティングの厚さと同等な、約100μmの厚さをもたらす。

## 【0104】

## 3.e- 溶解試験

実施例3.cおよび3.dにおいて記載される放出システムによって調製された、フィルム化されていない錠剤、および、コーティング上のみ5.0mmまたは7.0mmの直径の円形の切り

10

20

30

40

50

込みを有するコーティングを有する錠剤は、それぞれ活性成分の放出特性を評価するために研究される。この目的において、機器2、即ち、100r.p.m.で操作されるパドル (USPXXI I)、および、このような溶解溶液としてのpH 1.0の塩酸11が用いられる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読みとりシステム (Beckman) を用いて、236nmでのUV吸光度定量法を続いて行う。溶解溶液との接触において、レーザーの摩損 (abrasion) によりもたらされた、コーティングのその部分は、錠剤のわずかな膨張により上昇し、こうして、各々、 $19.5\text{mm}^2$ または $38.5\text{mm}^2$ の核の表面を開放する。実施された試験結果を表3に報告する。

【0105】

【表3】

時間 (分)	% 放出	% 放出	% 放出	非コート化錠剤	ホール 19.5
$\text{mm}^2$ ホール $38.5\text{mm}^2$					
60	44.3	5.5	10.2		
120	77.9	15.1	23.8		
180	98.8	24.6	40.1		
240	99.6	38.0	57.9		
300	99.8	50.8	72.0		
360	100.2	66.0	85.3		
420	101.0	77.2	93.0		
480	101.0	87.0	98.8		
600	101.0	100.1	100.3		

【0106】

表3から容易に分かるように、非フィルム錠剤から、活性成分は約3-4時間で放出される。非コート錠剤に関しては、カットコーティングを有する錠剤は、制御された速度で活性成分の放出を遅くする。コーティングで作られた面積の機能として、活性成分を異なる速度で放出せうる。同等な組成において、コーティングの $38.5\text{mm}^2$ の円形ホールを有する錠剤から、活性成分は $19.5\text{mm}^2$ のホールを有するシステムに対してより速い速度で放出される。

【0107】

この結果は発明の目的に十分に合う。

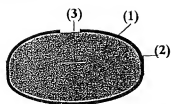
【図面の簡単な説明】

【0108】

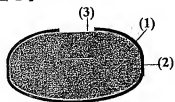
【図1】核(1)、フィルムコーティング(2)、および、異なる寸法面積の範囲を定める切り込み(3)を示す本錠剤の断面図。

【図2】核(1)、フィルムコーティング(2)、および、異なる寸法面積の範囲を定める切り込み(3)を示す本錠剤の断面図。

【図 1】



【図 2】





## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
PCT/EP 03/02537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 256 440 A (APPEL LEAH E ET AL) 26 October 1993 (1993-10-26) column 1, line 65 - column 2, line 7 column 2, line 24 - line 31; figure 1 column 7, line 9 - line 10 examples claims ---	1-5, 7-14
X	WO 94 01239 A (MERCK & CO INC) 20 January 1994 (1994-01-20) page 5, line 29 - page 6, line 9 page 6, line 34 - page 7, line 1 page 8, line 1 - line 13 examples claims --- -/-	1-5, 7-14, 16, 17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the practice or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 July 2003		Date of mailing of the international search report 05/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5310 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 240-2040, Tx 31 651 epo-nt Fax (+31-70) 240-3070		Authorized officer Epskamp, S

Form PCT/ISAR/20 (September 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/02537

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
A	WO 96 18478 A (ALZA CORP) 20 June 1996 (1996-06-20) page 6, line 24 - line 29; figures 3,4 page 14, line 17 -page 15, line 28 claims	1-17
A	EP 0 631 775 A (EKITA INVESTMENTS NV) 4 January 1995 (1995-01-04) page 3, line 1 - line 19 page 5, line 13 - line 43 examples figures claims	1-17
A	EP 0 294 993 A (PFIZER) 14 December 1988 (1988-12-14) column 1, line 45 -column 2, line 8 column 5, line 4 - line 10 column 6, line 51 - line 55 examples figures claims	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 03/02537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5256440	A	26-10-1993	NONE
WO 9401239	A	20-01-1994	US 5376771 A 27-12-1994 AU 4657093 A 31-01-1994 CA 2137697 A1 20-01-1994 EP 0649358 A1 26-04-1995 JP 3058350 B2 04-07-2000 JP 7508674 T 28-09-1995 WO 9401239 A1 20-01-1994
WO 9618478	A	20-06-1996	US 5658474 A 19-08-1997 AT 185998 T 15-11-1999 AU 4373296 A 03-07-1996 DE 69513044 D1 02-12-1999 DE 69513044 T2 08-06-2000 DK 797491 T3 03-04-2000 EP 0797491 A1 01-10-1997 ES 2139956 T3 16-02-2000 GR 3032378 T3 27-04-2000 JP 10510787 T 20-10-1998 WO 9618478 A1 20-06-1996 US 5698119 A 16-12-1997
EP 0631775	A	04-01-1995	IT 1264517 B1 24-09-1996 AT 183386 T 15-09-1999 AU 677833 B2 08-05-1997 AU 6342694 A 08-12-1994 CA 2124553 A1 01-12-1994 DE 69420087 D1 23-09-1999 DE 69420087 T2 23-03-2000 DK 631775 T3 06-03-2000 EP 0631775 A1 04-01-1995 ES 2138633 T3 16-01-2000 GR 3031841 T3 29-02-2000 JP 7138150 A 30-05-1995 NZ 260630 A 28-08-1995 SI 631775 T1 29-02-2000 US 5487901 A 30-01-1996 US 5650169 A 22-07-1997
EP 0294993	A	14-12-1988	US 4792448 A 20-12-1988 AT 64850 T 15-07-1991 AU 598938 B2 05-07-1990 AU 1761488 A 15-12-1988 CA 1326821 C 08-02-1994 CN 1030358 A , B 18-01-1989 CS 8804011 A2 14-08-1990 DD 284599 A5 21-11-1990 DE 3863493 D1 08-08-1991 DK 318788 A 06-02-1989 EG 18919 A 30-06-1994 EP 0294993 A1 14-12-1988 FI 882780 A , B, 12-12-1988 GR 3002260 T3 30-12-1992 IE 61123 B1 05-10-1994 IL 86631 A 16-09-1991 JP 1009930 A 13-01-1989 JP 1955902 C 28-07-1995

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 03/02537

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0294993	A	JP 6088900 B	09-11-1994
		KR 9004092 B1	15-06-1990
		NO 882565 A ,B,	12-12-1988
		NZ 224981 A	26-07-1991
		PH 25174 A	27-03-1991
		PT 87701 A ,B	01-07-1988
		RU 2072835 C1	10-02-1997
		YU 112688 A1	30-04-1990
		ZA 8804163 A	28-02-1990

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TC),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DH,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,ME,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C076 AA45 AA47 AA95 BB05 CC01 DD27 DD28 DD41C DD47 DD67A  
EE10J EE11J EE32 EE32P EE48J FF32 GG18 GG50